

Broj 3 • septembar 2023. N° 3 • September 2023.



Trendovi u **molekularnoj biologiji**
Trends in **Molecular Biology**



GODINA OD OTKRIĆA
SEKUNDARNE STRUKTURE MOLEKULA DNK



Beograd • Belgrade • 2023.
IMGGI • IMGGE

70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK	8
The 70 th anniversary of the discovery of DNA secondary structure	
Goran Brajušković	
Varijabilnost mitohondrijskog genskog pula stanovnika Republike Srbije	18
Mitochondrial gene pool variability of the residents of the Republic of Serbia	
Slobodan Davidović, Jelena M. Aleksić, Milena Stevanović i Nataša Kovačević Grujičić	
Sekvenciranje dugih fragmenata – sledeći nivo genomskih istraživanja	38
Long read sequencing – the next level in genomic research	
Dušanka Savić-Pavićević, Lana Radenković, Luka Velimirov, Nemanja Radovanović, Anastasija Ninković, Nemanja Garai, Miloš Brkušanin, Marko Panić, Jovan Pešović	
Stereotipija B-ćelijskog receptora u hroničnoj limfocitnoj leukemiji	58
B-cell receptor stereotypy in chronic lymphocytic leukemia	
Teodora Karan-Đurašević	
Sadašnjost i budućnost primene sekvenciranja nove generacije za retke bolesti	78
Present and future of next-generation sequencing application for rare diseases	
Maja Stojiljković i Jovana Komazec	
Uloga vazopresinskog sistema paraventrikularnog jedra u razvoju hipertenzije	90
The role of paraventricular nucleus vasopressin system in development of hypertension	
Bojana Stevanović, Nina Japundžić-Žigon	
Antioksidativni i antiinflamatorni efekti suplementacije orasima (<i>Juglans regia</i> L.) na srce u metaboličkom sindromu izazvanom ishranom bogatom fruktozom	106
Antioxidative and antiinflammatory effects of walnut supplementation (<i>Juglans regia</i> L.) on heart with fructose-rich diet-induced metabolic syndrome	
Maja Bubić, Maja Živković	
PHACTR1 u kardiovaskularnim bolestima: od studija asocijacije na celokupnom genomu do funkcionalnih studija	122
PHACTR1 in cardiovascular disease: from genome-wide association studies to functional studies	
Jovana Kuveljić, Tamara Djurić	
Uloga ciljanih (epi)genetičkih modifikacija u potencijalnoj terapiji dijabetesa	138
The role of targeted (epi)genetic modifications in potential diabetes therapy	
Marija Đorđević, Svetlana Dinić, Mirjana Mihailović, Aleksandra Uskoković, Nevena Grdović, Jelena Arambašić Jovanović, Melita Vidaković	
Uticaj delecije gena <i>Mif</i> na razvoj gojaznosti i steatoze jetre kod miševa na režimu ishrane obogaćene fruktozom	151
The effects of deletion of the <i>Mif</i> gene on the development of obesity and hepatic steatosis in mice on fructose enriched diet	
Ljupka Gligorovska i Ana Djordjevic	
Varijante i transkripcija gena koji kodiraju komponente leptinskog signalnog puta, inflamacije i antioksidativne zaštite u patogenezi multiple skleroze	168
Variants and transcription of genes of the leptin signaling pathway, inflammation and antioxidant protection in pathogenesis of multiple sclerosis	
Ivana Kolić, Ljiljana Stojković	
Parkinsonova bolest – dokle se stiglo?	184
Parkinson's disease – state of the art	
Jadranka Miletić Vukajlović, Dunja Drakulić	
Značaj farmakogenetike u terapijskom pristupu akutnog ishemijskog moždanog udara rekombinovanim tkivnim aktivatorom plazminogena	205
Importance of pharmacogenetics for ischemic stroke therapy with recombinant tissue plasminogen activator	
Marija Dušanović Pjević	
Beta-adrenergički receptori i kinaze uključene u proces njihove nishodne regulacije u eksperimentalnom modelu kardiomiopatije izazvane doksorubicinom	218
Beta-adrenergic receptors and kinases involved in the process of their downregulation in experimental model of cardiomyopathy induced by doxorubicin	
Marija Kosić, Zorica Nešić, Nina Žigon	
Uticaj genetičkih faktora na efikasnost i toksičnost terapije metotreksatom kod pacijenata sa reumatoidnim artritisom	232
Genetic factors impacting the efficacy and toxicity of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis patients	
Milka Grk	
Ekstrakti briofita kao imunomodulatori	245
Bryophyte extracts as immunomodulators	
Tanja Lunić, Bojan Božić, Biljana Božić Nedeljković	
Struktura, funkcija i regulacija ekspresije gena za akvaporine pri suši kod biljaka	256
Structure, function and regulation of aquaporin gene expression during drought in plants	
Marija Đurić	
Identifikacija gena za arabinogalaktanske proteine (AGP) biljaka korišćenjem metoda mašinskog učenja	269
Identification of AGP genes of plants using machine learning methods	
Danijela Paunović	

Predgovor

Prošlo je 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK. Od tog momenta molekularna biologija se razvija neverovatnom brzinom. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ u svakom poglavlju pokazuju fascinantne domete koje dostiže molekularna biologija našeg vremena. I Nobelove nagrade se skoro svake godine dodeljuju za postignuća iz ove naučne discipline. A naši molekularni biolozi drže korak sa modernim trendovima. Jedan od autora ovog Zbornika govori : „Bez sumnje, ono što je otkriće elektrona bilo za 20. vek to su otkrića genomike za 21. vek.“ Autori „Trendova u molekularnoj biologiji 3“ ni najmanje ne sumnjaju u to.

Ove godine TMB3 prati i suplement, Knjiga apstrakata Drugog kongresa molekularnih biologa Srbije (CoMBoS2). Pod pokroviteljstvom Srpskog društva za molekularnu biologiju, Beograd je bio 2023. godine mesto susretanja molekularnih biologa Srbije, regiona i Evrope. Doprinos Kongresu, koji su obeležila inspirativna predavanja i inovativne naučne ideje, dali su svi molekularni biolozi Srbije. Formula uspešnosti i ovde je bila aktuelna:

„Svi za jednog, jedan za svi!“

Sonja Pavlović

Iz recenzija Tematskog zbornika *Trendovi u molekularnoj biologiji*

Treći broj *Trendova u molekularnoj biologiji* predstavlja nastavak dobre prakse prikazivanja najboljih naučnih radova mladih istraživača Republike Srbije u oblasti molekularne biologije, kao i najznačajnijih otkrića i metodoloških pomaka u ovoj oblasti. Osim ovog glavnog cilja, *Trendovi* ne zaboravljaju značajne godišnjice i podsećanja na najznačajnija dostignuća i prekretnice u razvoju molekularne biologije. Tako je u ovom trećem broju prikazan jedan od temeljnih radova u ovoj oblasti – 70 godina od otkrića sekundarne strukture DNK. Radovi koji su obeležili prošlu godinu i koji su ovde prikazani odnose se na proučavanje genoma starih humanih populacija i evolucije (Nobelova nagrada za fiziologiju i medicinu 2022), a metodološki pomak je sekvenciranje dugih fragmenata DNK.

Trendovi u molekularnoj biologiji 3 svojim sadržajem u potpunosti su opravdali naziv koji nose – prikazani radovi su tematski aktuelni, inspirativni i veoma značajni u naučnom i širem društvenom smislu. Ova publikacija predstavlja svojevrsni presek stanja u molekularnoj biologiji u Srbiji i deo je napora da se prate trendovi i drži korak sa molekularnom biologijom u svetu. Zbog značaja koji ima, nadam se da će se trend objavljivanja *Trendova* nastaviti i narednih godina.

**Dr Svetlana Radović, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je treći broj u nizu izdanja koje ima za cilj da prikaže naučne rezultate iz oblasti molekularne biologije koje su ostvarili naučnici iz Srbije u prethodnoj godini. Sačinjen je od 18 poglavlja, od kojih 12 predstavljaju revijske radove proizašle iz doktorskih disertacija mladih doktora nauka u kojima je prikazan njihov doprinos određenoj naučnoj oblasti molekularne biologije koja je povezana sa temom njihove disertacije. Preostalih 6 poglavlja su prikazi aktuelnih tema iz molekularne biologije u kojima su naši naučnici dali svoj značajni doprinos. Uvodno poglavlje je posvećeno jubileju, sedamdesetogodišnjici od otkrića strukture molekula DNK, momentu kad je molekularna biologija krupim koracima krenula ka budućnosti, u kojoj je uz ITK tehnologije postala vodeća nauka.

Veliki broj poglavlja iz Zbornika (12) je posvećen istraživanjima iz oblasti biomedicine. To je, očigledno, najznačajnija tema za naše istraživače koji se bave molekularnom biologijom. Tu su i 3 poglavlja iz oblasti farmakogenomike, koja predstavlja najnoviji trend u medicini – personalizovana (precizna) medicina. Ova 3 rada svedoče o tome da naši naučnici prate najnovija stremljenja u medicini. Posebno treba istaći doprinos mladih istraživača iz grupe medicinskih fakulteta ovom izdanju. Čak četvoro istraživača sa Medicinskog fakulteta i jedan sa Stomatološkog fakulteta su priložili poglavlja nastala iz njihovih doktorskih disertacija. Ovo pokazuje da medicina u Srbiji prati svetske trendove. Ovaj broj Tematskog zbornika svedoči i o tome da su značajna postignuća molekularnih biologa u Srbiji donela napredak našoj medicini. Prva dva broja Tematskog zbornika „Trendovi u molekularnoj biologiji 1 i 2“ su doživela veliko interesovanje. Imala su i svoju promociju na Sajmu knjiga. Interesovanje autora da objave svoje rezultate u tematskom zborniku „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ govori da je ovaj tip publikacije nedostajao našoj naučnoj zajednici.

**Dr Vesna Škodrić Trifunović, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

Tematski zbornik „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ sadrži prikaze nekih od najznačajnijih tema u molekularnoj biologiji, počev od ovogodišnjeg jubileja - 70 godina od otkrića sekundarne strukture molekula DNK, preko odabira aktuelnosti koje su obeležile prethodnu godinu u svetu, do naučnih rezultata iz ove oblasti koje su ostvarili istraživači iz Srbije. U okviru Aktuelnih tema, sumirani su rezultati istraživanja iz oblasti fiziologije i medicine za koje je u 2022. godini dodeljena Nobelova nagrada, a odnose se na genomiku starih humanih populacija i evoluciju. Takođe, dat je i prikaz metode sekvenciranja dugih fragmenata, koja je po časopisu *Nature Methods* odabrana za metodu 2022. godine. Preostale teme su iz oblasti kojima se bave istraživači iz Srbije, a koje uključuju istraživanja iz biomedicine, farmakogenomike, kao i molekularne biologije biljaka. Važno je istaći da su mladi doktori nauka aktivno učestvovali u izradi ovog Zbornika, tako da 12 poglavlja u okviru navedenih oblasti predstavljaju revijske radove proizašle iz njihovih doktorskih disertacija odbranih u prethodnoj godini.

Značajno je da se ovaj Tematski zbornik objavljuje već treću godinu za redom, kao i to da su u njegovoj realizaciji ove godine učestvovali istraživači iz različitih naučnih instituta (3) i fakulteta (3) Univerziteta u Beogradu. Ove činjenice ohrabruju, ukazujući da u našoj zemlji postoji kontinuitet u istraživanjima u molekularnoj biologiji koja su aktuelna u svetu, uz to da su dobijeni rezultati iz ove oblasti dostupni i široj javnosti na maternjem jeziku. „Trendovi u molekularnoj biologiji 3“ je tematski zbornik u kome su objedinjeni rezultati fundamentalnih i primenjenih istraživanja u molekularnoj biologiji ostvarenih u našoj zemlji, iz tematskih oblasti koje su prepoznate i aktuelne u svetu.

**Dr Gordana Nikčević, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu**

Antioksidativni i antiinflamatorni efekti suplementacije orasima (*Juglans regia* L.) na srce u metaboličkom sindromu izazvanom ishranom bogatom fruktozom

Maja Bubić, Maja Živković

Institut za nuklearne nauke "Vinča", Institut od nacionalnog značaja za Republiku Srbiju, Univerzitet u Beogradu, Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Beograd

Kontakt: majab@vinca.rs

Apstrakt

Povećana konzumacija fruktoze kroz industrijsku hranu doprinosi razvoju metaboličkog sindroma (MetS) koji prati hronična inflamacija niskog intenziteta, oksidativni stres i aktivacija renin-angiotenzin sistema (RAS). Orasi su bogat izvor antioksidanasa i polinezasićenih n-3 masnih kiselina sa antiinflamatornim efektima.

Na životinjskom modelu MetS-a je pokazano da suplementacija orasima ima zaštitni efekat na srce kroz smanjenje odnosa n-6/n-3 masnih kiselina i povećanje nivoa angiotenzin konvertujućeg enzima 2 (ACE2), kardioprotektivne komponente RAS-a. Orasi u srcu deluju protektivno i na antioksidativnu osu SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza, koja je kompromitovana ishranom bogatom fruktozom. Ulogu negativnih regulatora ove ose, Nox4 i ChREBP, u srcu treba dodatno ispitati kako bi se utvrdio njihov potencijal u nutritivnoj terapiji.

Dosadašnja istraživanja su potvrdila korisne efekte konzumacije oraha na kardiometaboličko zdravlje i predložila molekularne mehanizme u srcu koji leže u osnovi njihovih antiinflamatornih i antioksidativnih efekata koji mogu poništiti štetne efekte ishrane bogate fruktozom. Translacioni potencijal istraživanja ukazuje na mogućnost razvoja novih, nefarmakoloških pristupa u terapiji kardiometaboličkih bolesti.

Ključne reči: metabolički sindrom, orasi, SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza, renin-angiotenzin sistem, NF- κ B, masne kiseline

Antioxidative and antiinflammatory effects of walnut supplementation (*Juglans regia* L.) on heart with fructose-rich diet-induced metabolic syndrome

Maja Bubić, Maja Živković

“Vinča” Institute of Nuclear Sciences - National Institute of the Republic of Serbia, University of Belgrade, Laboratory for Radiobiology and Molecular Genetics, Belgrade

Correspondence: majab@vinca.rs

Abstract

Increased fructose intake via industrial food is associated with metabolic syndrome (MetS) which is characterized by chronic low-intensity inflammation, oxidative stress and activation of the renin-angiotensin system (RAS). Walnuts are a rich source of antioxidants and polyunsaturated n-3 fatty acids that exert anti-inflammatory effects.

Walnut supplementation in an animal model of MetS has been shown to have a protective effect on the heart through a reduction of n-6/n-3 fatty acid ratio and an increase of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) level, a cardioprotective component of the RAS. Walnut consumption also showed a protective effect on the antioxidative axis SIRT1-FoxO3a-MnSOD/catalase in the heart, which was compromised by fructose-rich diet. The role of the negative regulators of this axis, Nox4 and ChREBP, in the heart should be further investigated to determine their nutritional therapy potential.

Previous studies confirmed the beneficial effects of walnut consumption on cardiometabolic health and proposed the molecular mechanisms underlying their anti-inflammatory and antioxidative effects in the heart, which could reverse the harmful effects of fructose-rich diet. The translational potential of the research indicates the possibility for development of novel, nutritional, non-pharmacological approaches in cardiometabolic disease therapy.

Key words: metabolic syndrome, walnuts, SIRT1-FoxO3a-MnSOD/catalase, renin-angiotensin system, NF- κ B, fatty acids

Uvod

Povećana konzumacija fruktoze kao nezaobilazne komponente savremenog načina ishrane ima ključnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma (MetS) [1]. To je skup metaboličkih poremećaja koji obuhvata abdominalnu gojaznost, insulinsku rezistenciju, hiperinsulinemiju, hipertenziju i dislipidemiju. MetS prethodi razvoju dijabetesa tipa 2 (T2D) i kardiovaskularnih bolesti (KVB), čime postaje glavni zdravstveni problem u svetu [2]. Istraživanja su pokazala da MetS prati hronična inflamacija niskog intenziteta, oksidativni stres i aktivacija renin-angiotenzin sistema (RAS). Razvoju MetS-a doprinosi interakcija genetskih determinanti i faktora životne sredine, uključujući ishranu [3], pa intervencije u načinu ishrane predstavljaju važan deo strategije za sprečavanje MetS-a. Orasi su bogat izvor antioksidanasa i omega-3 masnih kiselina sa antiinflamatornim efektima, pa se smatraju korisnim suplementom u ishrani, sa potencijalom poboljšanja metaboličkog statusa narušenog savremenim načinom ishrane u kojoj dominira visok sadržaj fruktoze. Cilj ovog revijskog rada jeste da sumira antioksidativne i antiinflamatorne efekte suplementacije orasima na srce u MetS-u izazvanom ishranom sa visokim sadržajem fruktoze.

Ishrana bogata fruktozom i metabolički sindrom

Konzumacija fruktoze iz njenih prirodnih izvora (voće, povrće i med) je umerena i ne izaziva značajne metaboličke promene. Međutim, istraživanja su pokazala da dramatičan porast konzumacije fruktoze u obliku kukuruznog sirupa sa visokim sadržajem fruktoze (engl. *High Fructose Corn Syrup*, HFCS, 42-90% fruktoze) koji je zastupljen u gotovo svim industrijskim proizvodima, predstavlja glavni uzrok razvoja metaboličkih poremećaja [1]. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije od 1975., kada je HFCS ušao u industrijsku upotrebu, pa do 2016. godine, prevalenca gojazne dece i adolescenata od 5–19 godina povećala se više od 4 puta, od 4% do 18% na globalnom nivou.

Glukoza predstavlja primarni izvor energije u svim ćelijama u kojima je njen metabolizam strogo regulisan usled negativne povratne sprege ključnog enzima glikolize, fosfofruktokinaze (Slika 1.). Metabolizam fruktoze je, međutim, gotovo neregulisan i odvija se najvećim delom u jetri, što je sa evolucionog stanovišta opravdano zanemarljivom upotrebom slobodne fruktoze u ishrani naših predaka. Fruktoza ulazi u glikolitički put zaobilazeći negativnu povratnu spregu fosfofruktokinaze, što za posledicu ima neograničen ulazak fruktoze u ovaj proces, akumulaciju fosforilanih supstrata i veliku potrošnju ATP-a, rezultujući nastankom urične kiseline. Osim toga, fruktoza zaobilazi kontrolu apetita posredstvom centara u hipotalamusu jer, za razliku od glukoze, ona ne stimuliše lučenje insulina koji reguliše nivo glukoze u krvi putem negativne povratne sprege.

Fruktoza doprinosi razvoju metaboličkih poremećaja i stimulacijom *de novo* lipogeneze. Naime, značajan deo fruktoznih metabolita koji se ne iskoristi kao izvor energije u ćelijama u vidu glukoze i laktata ili se ne skladišti u vidu glikogena u jetri, može biti iskorišćen za sintezu masnih kiselina. Ove masne kiseline dospevaju u cirkulaciju odakle ih intenzivno preuzimaju masno tkivo, skeletni mišići i srce kada su energetske potrebe organizma povećane, što dovodi do taloženja lipidnih intermedijera i nastanka insulinske rezistencije (IR) u ovim tkivima. Usled poremećaja u insulinskom delovanju, dolazi do intenzivne lipolize i oslobađanja masnih kiselina u plazmu. Dakle, glavne posledice metabolizma fruktoze su povećana koncentracija slobodnih masnih kiselina (SMK) i urične kiseline u cirkulaciji, kao i hiperглиkemija i posledična hiperinsulinemija usled nastanka IR.

U cilju kreiranja životinjskog modela MetS-a, koriste se različite koncentracije i načini administracije fruktoze, kao i dužina trajanja tretmana, što uzrokuje pojavu različitih karakteristika MetS-a [4]. Najčešće se u ove svrhe koristi laboratorijski pacov soja Wistar koji se podvrgava ishrani obogaćenoj 10% ili 20%

rastvorom fruktoze [5], čime se oponaša savremeni način ishrane. Rezultati ovakvih studija kod mladih pacova su od naročito značaja s obzirom da su adolescenti najveći konzumenti industrijskih napitaka i hrane zaslađene sa HFCS, što uzrokuje pojavu metaboličkih poremećaja u ranom životnom dobu povećavajući rizik i za raniji razvoj T2D i KVB [6]. Stoga, preporuke u načinu ishrane u mlađoj populaciji mogu biti korisne kako u prevenciji, tako i u tretmanu MetS-a i bolesti asociranih sa MetS-om.

Metabolička inflamacija

MetS se karakteriše hroničnom inflamacijom niskog intenziteta koja se označava kao metabolička inflamacija ili metainflamacija. Ona je uzrokovana prekomernim unosom hranljivih materija, a razlikuje se od akutne ili hronične inflamacije podstaknute infekcijom ili autoimunošću [7].

Lokalizovana inflamacija uzrokovana prekomernim unosom hranljivih materija započinje u adipoznom tkivu i pokreće sistemsku inflamaciju preko brojnih adipocitokina koji se oslobađaju iz nekrotičnih adipocita i putem cirkulacije dospevaju u druga insulin-zavisna tkiva (jetra, mišići, srce) [8] izazivajući infiltraciju imunskih ćelija u ova tkiva [9], čime se ostvaruje veza između MetS-a, inflamacije i bolesti asociranih sa MetS-om. U stanju narušene metaboličke ravnoteže, hiperoksidacija masti i ugljenih hidrata u mitohondrijama dovodi do nastanka reaktivnih vrsta kiseonika (RVK) koje stimulišu aktivnost inflamatornih kinaza, pa oksidativni stres doprinosi razvoju metainflamacije. Sa druge strane, metainflamacija prethodi razvoju IR koja leži u osnovi MetS-a.

U fiziološkim uslovima, energija potrebna za rad srčanog mišića dobija se najvećim delom oksidacijom masnih kiselina dugih lanaca, i u manjoj meri oksidacijom glukoze i laktata [10]. Kardiomiociti ekspimiraju fruktoza-specifični GLUT5 transporter, pa u malom procentu mogu koristiti i fruktozu kao energetski supstrat. Najveći deo masnih kiselina potrebnih za proizvodnju energije u srcu potiče iz cirkulacije, pa povišena koncentracija SMK u cirkulaciji dovodi do povećanog preuzimanja SMK od strane ćelija srca i povećane β -oksidacije, što za posledicu ima akumulaciju lipidnih intermedijera u miokardu i nastanak IR, kao i proizvodnju velike količine RVK-a koje izazivaju poremećaje u funkciji mitohondrija i apoptozu kardiomiocita [11].

Oksidativni stres u metaboličkom sindromu

Istraživanja su pokazala da oksidativni stres ima važnu ulogu u patogenezi MetS-a, doprinoseći razvoju metainflamacije i posledične IR. Kod pacijenata sa MetS-om pokazana je smanjena aktivnost antioksidativnih enzima u plazmi, kao i povećani nivoi markera oksidativnih oštećenja [12]. Povećanje oksidativnog stresa kao posledica ishrane bogate fruktozom pokazano je kod pacova kod kojih je nakon tretmana antioksidansima došlo do smanjenog stvaranja RVK-a i sprečavanja IR [13].

Oksidativni stres u srcu dovodi do razvoja IR [14], uzrokuje poremećaj u signalizaciji kalcijuma, što rezultuje dijastolnom i sistolnom disfunkcijom [15], izaziva povećano korišćenje masnih kiselina kao izvora energije izazivajući akumulaciju lipidnih intermedijera [16] i doprinosi razvoju inflamacije u srcu [17], što može izazvati disfunkciju i apoptozu kardiomiocita.

Uloga AMPK-SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza antioksidativne ose u metaboličkom sindromu

AMP-aktivirana protein kinaza (AMPK) i sirtuin 1 (SIRT1) su metabolički senzori koji imaju važnu ulogu u patogenezi MetS-a [18]. Pored uloge u održavanju energetske homeostaze u ćeliji, regulacijom metabolizma nutrijenata, ovi molekuli imaju ulogu u regulaciji metaboličke inflamacije [19] i sprečavanju oksida-

tivnog stresa [20] (Slika 2). Pokazano je da AMPK sprečava razvoj metaboličke inflamacije inhibicijom transkripcionog faktora NF- κ B (engl. *Nuclear Factor-kappa B*), a posredstvom nizvodnog medijatora, SIRT1 [21]. Osim toga, SIRT1 sprečava razvoj oksidativnog stresa posredstvom transkripcionog regulatora FoxO3a (engl. *Forkhead box O3*), koji reguliše ekspresiju gena uključenih u antioksidativnu odbranu, kao što su mitohondrijska mangan superoksid dismutaza (MnSOD) i katalaza [22, 23] koji katalizuju razgradnju reaktivnih vrsta kiseonika. SIRT1 sprečava razvoj oksidativnog stresa i putem inhibicije nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (engl. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*, NADPH) oksidaze 4 (Nox4) [24], koja predstavlja glavni izvor mitohondrijskog oksidativnog stresa u kardiomiocitima [25].

Važnu ulogu u patogenezi MetS-a ima i ChREBP (engl. *Carbohydrate Response-Element-Binding Protein*) koji se vezuje za SIRT1 promotor u metabolički aktivnim tkivima [26] i reguliše gensku transkripciju u glikolizi/fruktolizi i *de novo* lipogenezi [27]. U metabolički aktivnim tkivima je pokazano da fruktoza aktivira ChREBP [26], međutim nema dovoljno podataka o ekspresiji ChREBP u srcu. U studiji Bošković i sar., ishrana bogata fruktozom je smanjila nivo ChREBP u srcu [28], što ukazuje na kompleksnost njegove tkivno-specifične ekspresije [29, 27]. Moguće je da ChREBP reguliše transkripciju gena uključenih u glikolizu/fruktolizu u metabolički aktivnim tkivima koja pre svega koriste ugljene hidrate kao energetski supstrat [30], za razliku od srca koje koristi masne kiseline dugih lanaca kao dominantan izvor energije [10].

Bošković i sar. su pokazali da ishrana bogata fruktozom inhibira antioksidativnu osu SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza kako u srcu ovarijektomisanih ženki pacova [31], tako i u srcu mužjaka pacova [28], dok su Li i sar. ustanovili da Ang II, posredstvom svog receptora, AT1R, inhibira ovu osu u mitohondrijama osteoblasta, povezujući RAS i oksidativni stres [32].

Uloga renin-angiotenzin sistema (RAS) u metaboličkom sindromu

RAS je hormonski sistem koji ima važnu ulogu u razvoju MetS-a (Slika 3). Kod pacova na ishrani bogatoj fruktozom pokazano je da oksidativni stres u srcu može biti posledica aktivacije RAS-a [33]. Pored sistemskog, u srcu je aktivan i lokalni RAS koji može da deluje nezavisno od sistemskog.

Angiotenzin konvertujući enzim (ACE) proteolitički seče angiotenzin I pri čemu nastaje biološki najaktivniji hormon RAS-a, angiotenzin II (Ang II). Pokazano je da hronična administracija Ang II dovodi do povećane produkcije RVK-a koja je posredovana aktivacijom Nox-a [34]. Bošković i sar. su detektovali povećani nivo ACE i Nox4 nakon ishrane bogate fruktozom [35, 28].

Fiziološka dejstva Ang II se ostvaruju posredstvom dva tipa angiotenzinskih receptora: receptora tipa 1 (AT1R) i receptora tipa 2 (AT2R), pri čemu AT1R ostvaruje štetne efekte Ang II, dok stimulacija AT2R ima blagotvorne metaboličke efekte [36] koji su potisnuti zbog dominantne ekspresije AT1R u većini adultnih tkiva. Stoga bi farmakološka modulacija balansa između AT1R i AT2R mogla biti značajna u terapiji MetS-a i njegovih krajnjih posledica, T2D i KVB [37].

ACE homolog, angiotenzin konvertujući enzim 2 (ACE2) direktno degraduje Ang II, na račun nastanka angiotenzina 1-7 (Ang 1-7), koji ima kontraregulatornu ulogu u odnosu na Ang II pa predstavlja glavnu komponentu deaktivirajuće kaskade RAS-a. Pokazano je da ACE2 ima značajnu kardioprotektivnu ulogu zahvaljujući svom antiinflamatornom i antifibroznom dejstvu na srce [38]. Farmakološka inhibicija ili genetička delecija ACE2 ima štetne efekte na srce [39, 40]. Sa druge strane, pokazano je da povećanje ekspresije ACE2 poboljšava funkciju srca [41, 42, 43]. Stoga bi upotreba prirodnih suplemenata u ishrani koji deluju kao ACE2 aktivatori, mogla imati dodatne kardioprotektivne efekte u terapiji KVB i MetS-a u kombinaciji sa konvencionalnim RAS blokatorima (ACE inhibitori i AT1R antagonisti).

Veza između RAS-a, oksidativnog stresa i inflamacije u metaboličkom sindromu

U stanju narušene metaboličke ravnoteže dolazi do povećane produkcije Ang II koji posredstvom svog receptora AT1R aktivira Nox4. To rezultuje povećanom produkcijom RVK-a i nastankom oksidativnog stresa. RVK aktiviraju transkripcijski faktor NF- κ B što uzrokuje transkripciju gena za proinflamatorne citokine [44] koji inhibiraju signalni put insulina aktivacijom intraćelijskih kinaza, izazivajući IR [45] (Slika 4). Na ovaj način RAS, oksidativni stres i inflamacija konvergiraju u zajedničke puteve koji rezultuju insulinskom rezistencijom koja leži u osnovi MetS-a [46]. Pokazano je da inhibicija AT1R u animalnom modelu MetS-a, uzrokovanom ishranom bogatom fruktozom, dovodi do smanjene ekspresije NF- κ B i proinflamatornih citokina u krvnim sudovima, kao i smanjene produkcije RVK-a i aktivnosti Nox-a u endotelu, ukazujući na ulogu RAS-a i oksidativnog stresa u metainflamaciji [47].

Orasi kao suplement u ishrani bogat n-3 masnim kiselinama - nutritivni tretman u terapiji metaboličkog sindroma?

Dosadašnja istraživanja su pokazala da redovna konzumacija orašastih plodova može poništiti štetne efekte konzumacije fruktoze na srce, pre svega zahvaljujući svojim antiinflamatornim i antioksidativnim svojstvima [48, 49, 28, 35]. Međutim, molekularni mehanizmi koji leže u osnovi ovih efekata nisu u potpunosti poznati, a njihovo rasvetljavanje pruža mogućnost razvoja novih, nefarmakoloških pristupa u terapiji kardio-metaboličkih bolesti.

U poređenju sa ostalim orašastim plodovima, orasi sadrže najveću količinu n-3 polinezasićenih masnih kiselina (engl. *Polyunsaturated Fatty Acid*, PUFA) [50], koje imaju značajnu kardioprotektivnu ulogu [48, 49]. Od ukupnog procenta masti (65.2%), PUFA čine čak 47.18% i to n-6, linolna kiselina (LA, 38.1%) i n-3, alfa-linoleinska kiselina (ALA, 9.08%) [51]. ALA je prekursor dugolančanih n-3 PUFA, eikozapentaenoične kiseline (EPA) i dokozaheksanoične kiseline (DHA), koje učestvuju u biosintezi eikozanoida, važnih medijatora i regulatora inflamacije, koji su manje biološki potentni nego oni sintetisani iz arahidonske kiseline (AA), dugolančane n-6 PUFA koja nastaje iz LA [52] (Slika 5). Osim toga, EPA i DHA su prekursori resolovina i protektina, lipidnih medijatora sa antiinflamatornim svojstvima, koji ublažavaju i/ili vrše rezoluciju inflamacije [53].

Zdravstveno preporučeni odnos n-3 i n-6 PUFA (1:4) je značajno narušen savremenim načinom ishrane (1:10 do 1:25) [54] u kome n-6 PUFA koje imaju proinflamatorne efekte dominiraju u odnosu na antiinflamatorne n-3 PUFA [55]. Narušen odnos n-6/n-3 PUFA uzrokuje inflamaciju koja doprinosi razvoju MetS-a [56, 57]. Bošković i sar. su pokazali povećan odnos AA/EPA u plazmi pacova na ishrani bogatoj fruktozom [28], koji je direktno asociran sa povećanim rizikom za nastanak KVB [58, 59]. Sa druge strane, u ovoj studiji je pokazano smanjenje odnosa AA/EPA i AA/DHA u plazmi [28], kao i smanjenje odnosa AA/EPA u srcu pacova [35] kao rezultat konzumacije oraha, ukazujući na njene antiinflamatorne i kardioprotektivne efekte. Na istom animalnom modelu MetS-a pokazano je smanjenje tkivno-specifičnog odnosa n-6/n-3 PUFA nakon konzumacije oraha [60]. U prilog ovim nalazima idu i rezultati studije koja je pokazala da konzumacija oraha značajno povećava nivo ALA i EPA, a smanjuje nivo AA u tkivu srca u poređenju sa kontrolnom grupom [50]. Iako i fruktoza i orasi stimulišu preuzimanje i oksidaciju masnih kiselina u srcu, suplementacija orasima pre svega povećava nivo i metabolizam n-3 PUFA, i smanjuje odnos POA (palmitoleinska kiselina)/PA (palmitinska kiselina) u srcu [61], koji predstavlja marker *de novo* lipogeneze i direktno je asociran sa MetS-om [62].

Orasi su i jedan od najbogatijih nutritivnih izvora antioksidanasa [63], bogat izvor vlakana, vitamina, minerala, arginina, fitosterola i fenola.

Rezultati studija koje istražuju asocijaciju između konzumacije orašastih plodova i telesne mase nisu konzistentni [64, 65, 66]. Kada se uvedu kao deo energetske kontrolisane, izokalorične ishrane, pokazano je da orašasti plodovi mogu da pomognu u gubitku telesne mase, uprkos visokoj energetskoj vrednosti [67, 68, 69]. Međutim, kada se uvedu u redovnu ishranu bez kontrole energetske unosa, uglavnom ili ne dovode do promena u telesnoj masi [70, 71, 72] ili dovode do povećanja telesne mase [28], ali u daleko manjoj meri nego što se može očekivati na osnovu njihove energetske vrednosti, kako zbog specifičnog hemijskog sastava, tako i zbog njihove fizičke strukture [73, 74].

Sa druge strane, istraživanja su pokazala da konzumacija oraša dovodi do smanjenja relativne mase srca, ukazujući na njen antihipertrofični kapacitet [28, 75] koji se može pripisati n-3 masnim kiselinama [76].

Bošković i sar. su pokazali blagotvorne efekte konzumacije oraša na antioksidativnu osu SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza u srcu mužjaka pacova na ishrani bogatoj fruktozom [28]. U ovoj studiji, ni ishrana bogata fruktozom, ni suplementacija orasima nisu uticali na nivo AMPK, dok su oba faktora značajno smanjila nivo SIRT1, što ukazuje na mogućnost da ekspresija SIRT1 u srcu nije regulisana putem AMPK [28]. To je u saglasnosti sa rezultatima drugih studija kako u srcu [31] tako i u aorti [77] na istom životinjskom modelu. Smanjenje nivoa SIRT1 u srcu pacova nakon ishrane bogate fruktozom [28] asocirano je sa MetS-om i hroničnom inflamacijom [78]. Suplementacija orasima u istoj studiji poništila je promene u nivou SIRT1 u srcu pacova na fruktoznoj ishrani, ukazujući na potencijalno smanjenje inflamacije [28]. S obzirom na anti-inflamatorni i kardioprotektivni efekat SIRT1, utvrđeni efekat konzumacije oraša na ovaj metabolički senzor u MetS-u predstavlja osnovu za razvoj nutritivne terapije u kardiometaboličkim bolestima. Kako SIRT1 deacetiluje transkripcioni regulator FoxO3a, promovišući njegovu defosforilaciju, jedarnu akumulaciju i inicijaciju FoxO3a – zavisne genske transkripcije [79], smanjenje nivoa SIRT1 uzrokovano fruktoznom ishranom dovodi do povećane fosforilacije FoxO3a [28] što za posledicu ima smanjenje nivoa enzima antioksidativne odbrane, MnSOD i katalaze [28]. Sa druge strane, suplementacija orasima povećala je nivo FoxO3a uz posledično povećanje nivoa MnSOD i katalaze [28]. Smanjenje aktivnosti MnSOD nakon ishrane obogaćene 10% fruktozom pokazano je u mozgu mužjaka pacova, uzrokujući razvoj hipertenzije [80], dok su Cavarape i saradnici ustanovili da ishrana bogata fruktozom smanjuje ekspresiju iRNK za katalazu u srcu pacova [81].

Konzumacija oraša doprinosi smanjenju oksidativnog stresa u srcu i posredstvom inhibicije Nox4-zavisne produkcije RVK-a. Ovaj efekat se može pripisati n-3 PUFA koje mogu sprečiti aktivaciju Nox-a [82] i posledičnu RVK-zavisnu aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B u endotelnim ćelijama [83]. Iako je većina studija ustanovila da ishrana obogaćena fruktozom povećava kako iRNK [84], tako i proteinski nivo Nox4 u srcu pacova [28], neke studije sugerišu da Nox4 ima ateroprotektivnu ulogu [85, 86], kao i ulogu u održavanju energetske statusa u srcu [87]. U studiji Bošković i sar., povećani nivo Nox4 nakon suplementacije orasima [28], ukazuje na potencijalnu ulogu Nox4 u održavanju energetske statusa u srcu i adaptaciji na hroničnu inflamaciju. Međutim, ulogu Nox4 u srcu treba dodatno rasvetliti.

Suplementacija orasima inhibira ekspresiju ChREBP u srcu pacova [28]. Ovaj efekat se pripisuje povišenim količinama masnih kiselina u srcu, što potvrđuje i studija u kojoj je nakon ishrane sa visokim sadržajem masti došlo do inhibicije ekspresije ChREBP u jetri pacova [88]. Nekoliko studija je pokazalo da ishrana bogata polinezasićenim masnim kiselinama ubrzava degradaciju iRNK za ChREBP [88, 89] i inhibira njegov transport u jedro [89], kao i da ishrana sa visokim sadržajem masti uzrokuje smanjenu DNK-vezujuću aktivnost ChREBP, u poređenju sa ishranom sa visokim sadržajem ugljenih hidrata [29, 88]. Međutim, neophodna su dodatna istraživanja ChREBP u srcu kako bi se mogao razmatrati kao potencijalni kandidat u nutritivnoj terapiji.

Rezultati studija koje istražuju asocijaciju između konzumacije orašastih plodova i krvnog pritiska nisu konzistentni. Međutim, mnoge studije su ustanovile smanjenje krvnog pritiska nakon konzumacije oraha [28, 71, 67]. Ovaj efekat se objašnjava bogatim sadržajem katjona, kao što su magnezijum i kalijum [90] i visokim sadržajem ALA [91], koja uzrokuje relaksaciju glatkih mišićnih ćelija vaskulature [92]. Stanišić i sar. su na eksperimentalnom modelu MetS-a pokazali da konzumacija oraha ima blagotvorni efekat na vaskularni tonus preko ATP zavisnog kanala za kalijum [77].

Bošković i sar. su ustanovili da suplementacija orasima značajno povećava nivo ACE2 u srcu [35]. To je u skladu sa nalazima da konzumacija oraha značajno smanjuje sistolni krvni pritisak u istom životinjskom modelu MetS-a [28]. Prethodna istraživanja su pokazala da nedostatak ACE2 uzrokuje umerenu sistolnu hipertenziju [93], dok sa druge strane, ACE2 aktivatori snižavaju krvni pritisak [94] i poboljšavaju funkciju srca [43, 95]. Ulu i saradnici su ustanovili da n-3 PUFA predstavljaju ACE2 modulatore, tako što povećavaju nivo iRNK za ACE2 u bubrezima smanjujući inflamaciju u Ang II - zavisnoj hipertenziji [96]. U MetS-u, međutim, efekat PUFA na nivo ACE2 još uvek nije dovoljno istražen.

Ustanovljeno je da je ekspresija ACE2 pod kontrolom SIRT1 [97]. Bošković i sar. su pokazali na animalnom modelu MetS-a da suplementacija orasima povećava kako nivo SIRT1 [28], tako i nivo ACE2 u srcu pacova [35].

Efekat konzumacije oraha na aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B zavisi, pre svega, od dužine trajanja tretmana. Bošković i sar. su ustanovili da konzumacija oraha u trajanju od 6 nedelja nije uspela da revertuje nivo NF- κ B u srcu pacova [35] koji je značajno povećan nakon ishrane bogate fruktozom [35, 98]. Sa druge strane, Zhang i saradnici su pokazali da konzumacija jestivih ulja sa niskim odnosom n-6/n-3 PUFA u trajanju od 12 nedelja smanjuje ekspresiju NF- κ B, ublažavajući inflamaciju i progresiju osteoartritisa [99]. Takođe je pokazano da EPA i DHA smanjuju ekspresiju proinflamatornih citokina, kao i aktivnost NF- κ B u humanim LPS-stimulisanim makrofagima [100].

Veliki broj istraživanja je pokazao da konzumacija oraha ima blagotvorne efekte na većinu simptoma MetS-a, sugerišući njihovu ulogu u nutritivnoj terapiji. Međutim, kada je u pitanju prevencija MetS-a, blagotvorni efekti konzumacije oraha u kontrolnim grupama nisu uvek prisutni. Bošković i sar. su u svojoj studiji ukazali da nema značajnih razlika između kontrolne i grupe na standardnoj ishrani koja je konzumirala orahe u trajanju od 6 nedelja, u komponentama RAS-a [35]. Gencoglu i sar. nisu detektovali nijedan značajan efekat konzumacije orahovog ulja u kontrolnoj grupi na telesnu težinu i težinu jetre, metaboličke faktore rizika, markere oksidativnog stresa (eNOS) i faktore transkripcije (NF- κ B i Nrf2) kao i NADPH oksidazu (p22phox) i SIRT1, za razliku od blagotvornih efekata suplementacije orahovim uljem na ove komponente nakon ishrane sa visokim sadržajem ugljenih hidrata ili ishrane sa visokim sadržajem masti kod pacova [101]. Osim toga, Leung i sar. su pokazali da suplementacija orasima u kontrolnoj grupi ne dovodi do značajnih promena u ekspresiji gena za proinflamatorne citokine [50].

Zaključak

Dosadašnja istraživanja su potvrdila korisne kardiometaboličke efekte konzumacije oraha i predložila mehanizme koji leže u osnovi njihovih antiinflamatornih i antioksidativnih efekata u srcu. Suplementacija orasima deluje protektivno na antioksidativnu osu SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza u srcu, i promovise antiinflamatorni profil masnih kiselina u plazmi i srcu, koji su kompromitovani ishranom bogatom fruktozom. Osim toga, suplementacija orasima u MetS-u ima zaštitni efekat na srce i kroz povećanje nivoa ACE2 u srcu. Stimulacija ACE2/Ang 1-7 ose RAS-a može predstavljati važan terapijski pristup u lečenju kardio-

metaboličkih bolesti, pa suplementacija orasima kao nutritivnih ACE2 aktivatora ukazuje na mogućnost razvoja novih, nefarmakoloških pristupa u terapiji ovih bolesti.

Zahvalnica

Ovaj rad je podržan sredstvima Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije, br. ugovora 451-03-47/2023-01/200017.

Literatura

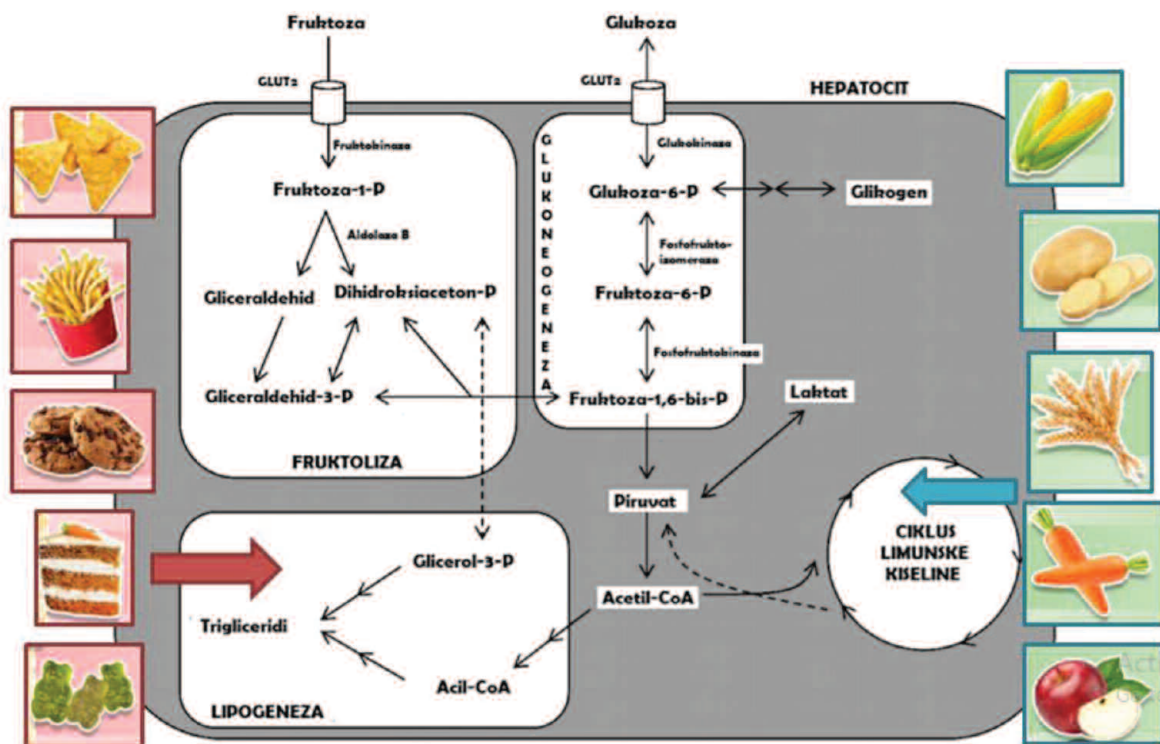
1. Taskinen MR, Packard CJ, Borén J. Dietary Fructose and the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2019; 11(9):1987. doi: 10.3390/nu11091987.
2. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(4):629-36. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.151092.
3. Phillips C, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, McManus R, Roche HM. Genetic and nutrient determinants of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21(3):185-93. doi: 10.1097/01.hco.0000221579.25878.11.
4. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Jimenez A, Bautista P, Cristobal M, Nepomuceno T, et al. Fructose-induced metabolic syndrome is associated with glomerular hypertension and renal microvascular damage in rats. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292(1):F423-9. doi: 10.1152/ajprenal.00124.2006.
5. Dai S, McNeill JH. Fructose-induced hypertension in rats is concentration- and duration-dependent. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1995; 33(2):101-7. doi: 10.1016/1056-8719(94)00063-a.
6. Yi KH, Hwang JS, Kim EY, Lee SH, Kim DH, Lim JS. Prevalence of insulin resistance and cardiometabolic risk in Korean children and adolescents: a population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 103(1):106-13. doi: 10.1016/j.diabres.2013.10.021.
7. Kopp A, Gross P, Falk W, Bala M, Weigert J, Buechler C, et al. Fatty acids as metabolic mediators in innate immunity. *Eur J Clin Invest*. 2009; 39(10):924-933. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02185.x.
8. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr*. 2004; 92(3):347-55. doi: 10.1079/bjn20041213.
9. van Greevenbroek MM, Schalkwijk CG, Stehouwer CD. Obesity-associated low-grade inflammation in type 2 diabetes mellitus: causes and consequences. *Neth J Med*. 2013; 71(4):174-87.
10. Bertrand L, Horman S, Beauloye C, Vanoverschelde JL. Insulin signalling in the heart. *Cardiovasc Res*. 2008; 79(2):238-48. doi: 10.1093/cvr/cvn093.
11. Gray S, Kim JK. New insights into insulin resistance in the diabetic heart. *Trends Endocrinol Metab*. 2011; 22(10):394-403. doi: 10.1016/j.tem.2011.05.001.
12. Bekkouche L, Bouchenak M, Malaisse WJ, Yahia DA. The Mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. *Horm Metab Res*. 2014; 46(4):274-82. doi: 10.1055/s-0033-1363657.
13. Song D, Hutchings S, Pang CC. Chronic N-acetylcysteine prevents fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *Eur J Pharmacol*. 2005; 508(1-3):205-10. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.12.018.
14. Qatanani M, Lazar MA. Mechanisms of obesity-associated insulin resistance: many choices on the menu. *Genes Dev*. 2007; 21(12):1443-55. doi: 10.1101/gad.1550907.
15. Barouch LA, Harrison RW, Skaf MW, Rosas GO, Cappola TP, Kobeissi ZA, et al. Nitric oxide regulates the heart by spatial confinement of nitric oxide synthase isoforms. *Nature*. 2002; 416(6878):337-9. doi: 10.1038/416337a.
16. Bayeva M, Sawicki KT, Ardehali H. Taking diabetes to heart—deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2(6):e000433. doi: 10.1161/JAHA.113.000433.
17. Kamata H, Honda S, Maeda S, Chang L, Hirata H, Karin M. Reactive oxygen species promote TNF α -induced death and sustained JNK activation by inhibiting MAP kinase phosphatases. *Cell*. 2005; 120(5):649-661. doi: 10.1016/j.cell.2004.12.041.
18. Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2013; 123(7):2764-72. doi: 10.1172/JCI67227.

19. Lyons CL, Kennedy EB, Roche HM. Metabolic Inflammation-Differential Modulation by Dietary Constituents. *Nutrients*. 2016; 8(5):247. doi: 10.3390/nu8050247.
20. Price NL, Gomes AP, Ling AJ, Duarte FV, Martin-Montalvo A, North BJ, et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell Metab*. 2012; 15(5):675-90. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.003.
21. Salminen A, Hyttinen JM, Kaarniranta K. AMP-activated protein kinase inhibits NF- κ B signaling and inflammation: impact on healthspan and lifespan. *J Mol Med (Berl)*. 2011; 89(7):667-76. doi: 10.1007/s00109-011-0748-0.
22. Kops GJ, Dansen TB, Polderman PE, Saarloos I, Wirtz KW, Coffey PJ, et al. Forkhead transcription factor FOXO3a protects quiescent cells from oxidative stress. *Nature*. 2002; 419(6904):316-21. doi: 10.1038/nature01036.
23. Tan WQ, Wang K, Lv DY, Li PF. Foxo3a inhibits cardiomyocyte hypertrophy through transactivating catalase. *J Biol Chem*. 2008; 283(44):29730-9. doi: 10.1074/jbc.M805514200.
24. Zarzuelo MJ, López-Sepúlveda R, Sánchez M, Romero M, Gómez-Guzmán M, Ungvary Z, et al. SIRT1 inhibits NADPH oxidase activation and protects endothelial function in the rat aorta: implications for vascular aging. *Biochem Pharmacol*. 2013; 85(9):1288-96. doi: 10.1016/j.bcp.2013.02.015.
25. Kuroda J, Ago T, Matsushima S, Zhai P, Schneider MD, Sadoshima J. NADPH oxidase 4 (Nox4) is a major source of oxidative stress in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci*. 2010; 107:15565–15570. doi:10.1073/pnas.1002178107.
26. Noriega LG, Feige JN, Canto C, Yamamoto H, Yu J, Herman MA, et al. CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability. 2011; *EMBO Rep*. 12:1069–1076. doi: 10.1038/embor.2011.151.
27. Iizuka K, Bruick RK, Liang G, Horton JD, Uyeda K. Deficiency of carbohydrate response element-binding protein (ChREBP) reduces lipogenesis as well as glycolysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(19):7281–7286. doi: 10.1073/pnas.0401516101.
28. Bošković M, Živković M, Korićanac G, Stanišić J, Zec M, Krga I, et al. Walnut Supplementation Restores the SIRT1-FoxO3a-MnSOD/Catalase Axis in the Heart, Promotes an Anti-Inflammatory Fatty Acid Profile in Plasma, and Lowers Blood Pressure on Fructose-Rich Diet. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021:5543025. doi: 10.1155/2021/5543025.
29. Yamashita H, Takenoshita M, Sakurai M, Bruick RK, Henzel WJ, Shillinglaw W, et al. A glucose-responsive transcription factor that regulates carbohydrate metabolism in the liver. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001; 98(16):9116–21. doi: 10.1073/pnas.161284298.
30. Logan SM, Storey KB. Tissue-specific response of carbohydrate-responsive element binding protein (ChREBP) to mammalian hibernation in 13-lined ground squirrels. *Cryobiology*. 2016; 73(2):103-11. doi: 10.1016/j.cryobiol.2016.09.002.
31. Bošković M, Bundalo M, Živković M, Stanišić J, Kostić M, Korićanac G, et al. Estradiol ameliorates antioxidant axis SIRT1-FoxO3a-MnSOD/catalase in the heart of fructose-fed ovariectomized rats. *J Funct Foods*. 2018; 52:690–698, doi: 10.1016/j.jff.2018.11.053.
32. Li Y, Shen G, Yu C, Li G, Shen J, Gong J, et al. Angiotensin II induces mitochondrial oxidative stress and mtDNA damage in osteoblasts by inhibiting SIRT1-FoxO3a-MnSOD pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 455(1-2):113-8. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.10.123.
33. Giacchetti G, Sechi LA, Griffin CA, Don BR, Mantero F, Schambelan M. The tissue renin-angiotensin system in rats with fructose-induced hypertension: overexpression of type 1 angiotensin II receptor in adipose tissue. *J Hypertens*. 2000; 18(6):695-702. doi: 10.1097/00004872-200018060-00006.
34. Delbosc S, Cristol JP, Descomps B, Mimran A, Jover B. Simvastatin prevents angiotensin II-induced cardiac alteration and oxidative stress. *Hypertension*. 2002; 40(2):142-7. doi: 10.1161/01.hyp.0000024348.87637.6f.
35. Bošković M, Živković M, Korićanac G, Tepavčević S, Zec M, Debeljak-Martacic J, et al. Walnut supplementation after fructose-rich diet is associated with a beneficial fatty acid ratio and increased ACE2 expression in the rat heart. *Front Physiol*. 2022; 13:942459. doi: 10.3389/fphys.2022.942459.
36. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007; 292(1):C82-97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006.
37. Paulis L, Foulquier S, Namsolleck P, Recarti C, Steckelings UM, Unger T. Combined Angiotensin Receptor Modulation in the Management of Cardio-Metabolic Disorders. *Drugs*. 2016; 76(1):1-12. doi: 10.1007/s40265-015-0509-4.
38. Simões E Silva AC, Teixeira MM. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis. *Pharmacol Res*. 2016; 107:154-162. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.018.
39. Kim MA, Yang D, Kida K, Molotkova N, Yeo SJ, Varki N, et al. Effects of ACE2 inhibition in the post-myocardial infarction heart. *J Card Fail*. 2010; 16(9):777-85. doi: 10.1016/j.cardfail.2010.04.002.
40. Moritani T, Iwai M, Kanno H, Nakaoka H, Iwanami J, Higaki T, et al. ACE2 deficiency induced perivascular fibrosis and cardiac hypertrophy during postnatal development in mice. *J Am Soc Hypertens*. 2013; 7(4):259-66. doi: 10.1016/j.jash.2013.03.002.

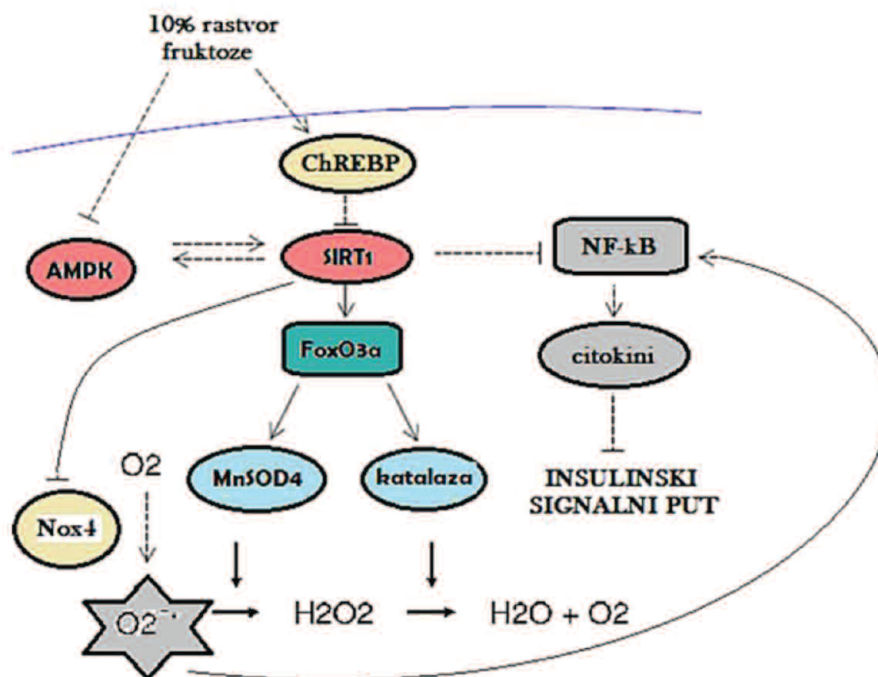
41. Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, Stewart JM, Mecca AP, Katovich MJ, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats. *Exp Physiol*. 2005; 90(5):783-90. doi: 10.1113/expphysiol.2005.031096.
42. Díez-Freire C, Vázquez J, Correa de Adjounian MF, Ferrari MF, Yuan L, Silver X, et al. ACE2 gene transfer attenuates hypertension-linked pathophysiological changes in the SHR. *Physiol Genomics*. 2006; 27(1):12-9. doi: 10.1152/physiolgenomics.00312.2005.
43. Dong B, Yu QT, Dai HY, Gao YY, Zhou ZL, Zhang L, et al. Angiotensin-converting enzyme-2 overexpression improves left ventricular remodeling and function in a rat model of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59(8):739-47. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.071.
44. Wang X, Khaidakov M, Ding Z, Mitra S, Lu J, Liu S, et al. Cross-talk between inflammation and angiotensin II: studies based on direct transfection of cardiomyocytes with AT1R and AT2R cDNA. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012; 237(12):1394-401. doi: 10.1258/ebm.2012.012212.
45. Zhang J, Gao Z, Yin J, Quon MJ, Ye J. S6K directly phosphorylates IRS-1 on Ser-270 to promote insulin resistance in response to TNF-(alpha) signaling through IKK2. *J Biol Chem*. 2008; 283(51):35375-35382. doi: 10.1074/jbc.M806480200.
46. Nelson RA, Bremer AA. Insulin resistance and metabolic syndrome in the pediatric population. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010; 8(1):1-14. doi: 10.1089/met.2009.0068.
47. Renna NF, Lembo C, Díez E, Miatello RM. Role of Renin-Angiotensin system and oxidative stress on vascular inflammation in insulin resistance model. *Int J Hypertens*. 2013; 2013:420979. doi: 10.1155/2013/420979.
48. Gutiérrez S, Svahn SL, Johansson ME. Effects of Omega-3 Fatty Acids on Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(20):5028. doi: 10.3390/ijms20205028.
49. Oppedisano F, Macrì R, Gliozzi M, Musolino V, Carresi C, Maiuolo J, et al. The Anti-Inflammatory and Antioxidant Properties of n-3 PUFAs: Their Role in Cardiovascular Protection. *Biomedicines*. 2020; 8(9):306. doi: 10.3390/biomedicines8090306.
50. Leung KS, Galano JM, Yau YF, Oger C, Durand T, Lee JC. Walnut-Enriched Diet Elevated α -Linolenic Acid, Phytoprostanes, and Phytofurans in Rat Liver and Heart Tissues and Modulated Anti-inflammatory Lipid Mediators in the Liver. *J Agric Food Chem*. 2021; 69(32):9094-9101. doi: 10.1021/acs.jafc.0c06690.
51. Ros E, Mataix J. Fatty acid composition of nuts—implications for cardiovascular health. *Br J Nutr*. 2006; 96 Suppl 2:S29-35. doi: 10.1017/bjn20061861.
52. Calder PC. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015; 39(1 Suppl):18S-32S. doi: 10.1177/0148607115595980.
53. Bannenberg GL, Chiang N, Ariel A, Arita M, Tjonahen E, Gotlinger KH, et al. Molecular circuits of resolution: formation and actions of resolvins and protectins. *J Immunol*. 2005; 174(7):4345-55. doi: 10.4049/jimmunol.174.7.4345.
54. Petrovic S, Arsic A. Fatty Acids: Fatty Acids. In: Caballero B, Finglas P, and Toldrá F. (eds.) *The Encyclopedia of Food and Health* vol. 2, 2016; pp. 623-631. Oxford: Academic Press.
55. Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006; 83(6 Suppl):1505S-1519S. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1505S.
56. Simopoulos AP. Dietary omega-3 fatty acid deficiency and high fructose intake in the development of metabolic syndrome, brain metabolic abnormalities, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2013; 5(8):2901-23. doi: 10.3390/nu5082901.
57. Kromhout D, de Goede J. Update on cardiometabolic health effects of ω -3 fatty acids. *Curr Opin Lipidol*. 2014; 25(1):85-90. doi: 10.1097/MOL.000000000000041.
58. Ninomiya T, Nagata M, Hata J, Hirakawa Y, Ozawa M, Yoshida D, et al. Association between ratio of serum eicosapentaenoic acid to arachidonic acid and risk of cardiovascular disease: the Hisayama Study. *Atherosclerosis*. 2013; 231(2):261-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.023.
59. Takahashi M, Ando J, Shimada K, Nishizaki Y, Tani S, Ogawa T, et al. The ratio of serum n-3 to n-6 polyunsaturated fatty acids is associated with diabetes mellitus in patients with prior myocardial infarction: a multicenter cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017; 17(1):41. doi: 10.1186/s12872-017-0479-4.
60. Zec MM, Krga I, Takić M, Debeljak-Martačić J, Korićanac G, Ranković S, et al. Walnut Consumption Induces Tissue-Specific Omega-6/Omega-3 Decrease in High-Fructose-Fed Wistar Rats. *ACS Omega*. 2020; 5(43):28136-28145. doi: 10.1021/acsomega.0c03784.
61. Romić S, Tepavčević S, Popović T, Zec M, Stojiljković M, Čulafić T, et al. Consumption of walnuts suppresses the conversion of palmitic to palmitoleic acid and enhances omega-3 fatty acid metabolism in the heart of fructose-fed rats. *Int J Food Sci Nutr*. 2022; 73(7):940-953. doi: 10.1080/09637486.2022.2107186.

62. Mayneris-Perxachs J, Guerendiain M, Castellote AI, Estruch R, Covas MI, Fitó M, et al.; for PREDIMED Study Investigators. Plasma fatty acid composition, estimated desaturase activities, and their relation with the metabolic syndrome in a population at high risk of cardiovascular disease. *Clin Nutr*. 2014; 33(1):90-97. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.001.
63. Halvorsen BL, Carlsen MH, Phillips KM, Bøhn SK, Holte K, Jacobs DR Jr, et al. Content of redox-active compounds (ie, antioxidants) in foods consumed in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2006; 84(1):95-135. doi: 10.1093/ajcn/84.1.95.
64. Lutz M, Luna L. Nuts and Body Weight - An Overview. *J Nutr Health Sci*. 2016; 3(1): 104. doi: 10.15744/2393-9060.3.104.
65. Kim Y, Keogh JB, Clifton PM. Benefits of Nut Consumption on Insulin Resistance and Cardiovascular Risk Factors: Multiple Potential Mechanisms of Actions. *Nutrients*. 2017; 9(11):1271. doi: 10.3390/nu9111271.
66. Li H, Li X, Yuan S, Jin Y, Lu J. Nut consumption and risk of metabolic syndrome and overweight/obesity: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized trials. *Nutr Metab (Lond)*. 2018; 15:46. doi: 10.1186/s12986-018-0282-y.
67. Rock CL, Flatt SW, Barkai HS, Pakiz B, Heath DD. Walnut consumption in a weight reduction intervention: effects on body weight, biological measures, blood pressure and satiety. *Nutr J*. 2017; 16(1):76. doi: 10.1186/s12937-017-0304-z.
68. Neale EP, Tapsell LC, Martin A, Batterham MJ, Wibisono C, Probst YC. Impact of providing walnut samples in a lifestyle intervention for weight loss: a secondary analysis of the HealthTrack trial. *Food Nutr Res*. 2017; 61(1):1344522. doi: 10.1080/16546628.2017.1344522.
69. Freisling H, Noh H, Slimani N, Chajès V, May AM, Peeters PH, et al. Nut intake and 5-year changes in body weight and obesity risk in adults: results from the EPIC-PANACEA study. *Eur J Nutr*. 2018; 57(7):2399-2408. doi: 10.1007/s00394-017-1513-0.
70. Njike VY, Ayyettey R, Petraro P, Treu JA, Katz DL. Walnut ingestion in adults at risk for diabetes: effects on body composition, diet quality, and cardiac risk measures. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2015; 3(1):e000115. doi: 10.1136/bmjdr-2015-000115.
71. Scott NJA, Ellmers LJ, Pilbrow AP, Thomsen L, Richards AM, Frampton CM, et al. Metabolic and Blood Pressure Effects of Walnut Supplementation in a Mouse Model of the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2017; 9(7):722. doi: 10.3390/nu9070722.
72. Kim Y, Keogh J, Clifton PM. Nuts and Cardio-Metabolic Disease: A Review of Meta-Analyses. *Nutrients*. 2018; 10(12):1935. doi: 10.3390/nu10121935.
73. Sabaté J, Cordero-Macintyre Z, Siapco G, Torabian S, Haddad E. Does regular walnut consumption lead to weight gain? *Br J Nutr*. 2005; 94(5):859-64. doi: 10.1079/bjn20051567.
74. Baer DJ, Gebauer SK, Novotny JA. Walnuts Consumed by Healthy Adults Provide Less Available Energy than Predicted by the Atwater Factors. *J Nutr*. 2016; 146(1):9-13. doi: 10.3945/jn.115.217372.
75. Park SK, Oh CM, Kang JG, Seok HS, Jung JY. The association between left ventricular hypertrophy and consumption of nuts, including peanuts, pine nuts, and almonds. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(1):76-84. doi: 10.1016/j.numecd.2020.08.009.
76. Toko H, Morita H, Katakura M, Hashimoto M, Ko T, Bujo S, et al. Omega-3 fatty acid prevents the development of heart failure by changing fatty acid composition in the heart. *Sci Rep*. 2020; 10(1):15553. doi: 10.1038/s41598-020-72686-0.
77. Stanisic J, Ivkovic T, Romic S, Zec M, Culafic T, Stojiljkovic M, et al. Beneficial effect of walnuts on vascular tone is associated with Akt signalling, voltage-dependent calcium channel LTCC and ATP-sensitive potassium channel Kv1.2. *Int J Food Sci Nutr*. 2021; 72(3):324-334. doi: 10.1080/09637486.2020.1796931.
78. Poulsen MM, Jørgensen JO, Jessen N, Richelsen B, Pedersen SB. Resveratrol in metabolic health: an overview of the current evidence and perspectives. *Ann N Y Acad Sci*. 2013; 1290:74-82. doi: 10.1111/nyas.12141.
79. Olmos Y, Sánchez-Gómez FJ, Wild B, García-Quintans N, Cabezudo S, Lamas S, et al. SirT1 regulation of antioxidant genes is dependent on the formation of a FoxO3a/PGC-1 α complex. *Antioxid Redox Signal*. 2013; 19(13):1507-21. doi: 10.1089/ars.2012.4713.
80. Cheng PW, Ho WY, Su YT, Lu PJ, Chen BZ, Cheng WH, et al. Resveratrol decreases fructose-induced oxidative stress, mediated by NADPH oxidase via an AMPK-dependent mechanism. *Br J Pharmacol*. 2014; 171(11):2739-50. doi: 10.1111/bph.12648.
81. Cavarape A, Feletto F, Mercuri F, Quagliari L, Daman G, Ceriello A. High-fructose diet decreases catalase mRNA levels in rat tissues. *J Endocrinol Invest*. 2001; 24(11):838-45. doi: 10.1007/BF03343940.
82. Park HS, Chun JN, Jung HY, Choi C, Bae YS. Role of NADPH oxidase 4 in lipopolysaccharide-induced proinflammatory responses by human aortic endothelial cells. *Cardiovasc Res*. 2006; 72(3):447-55. doi: 10.1016/j.cardiores.2006.09.012.
83. Maloney E, Sweet IR, Hockenbery DM, Pham M, Rizzo NO, Tateya S, et al. Activation of NF-kappaB by palmitate in endothelial cells: a key role for NADPH oxidase-derived superoxide in response to TLR4 activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009; 29(9):1370-5. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.188813.
84. Nyby MD, Abedi K, Smutko V, Eslami P, Tuck ML. Vascular Angiotensin type 1 receptor expression is associated with vascular dysfunction, oxidative stress and inflammation in fructose-fed rats. *Hypertens Res*. 2007; 30(5):451-7. doi: 10.1291/hyres.30.451.

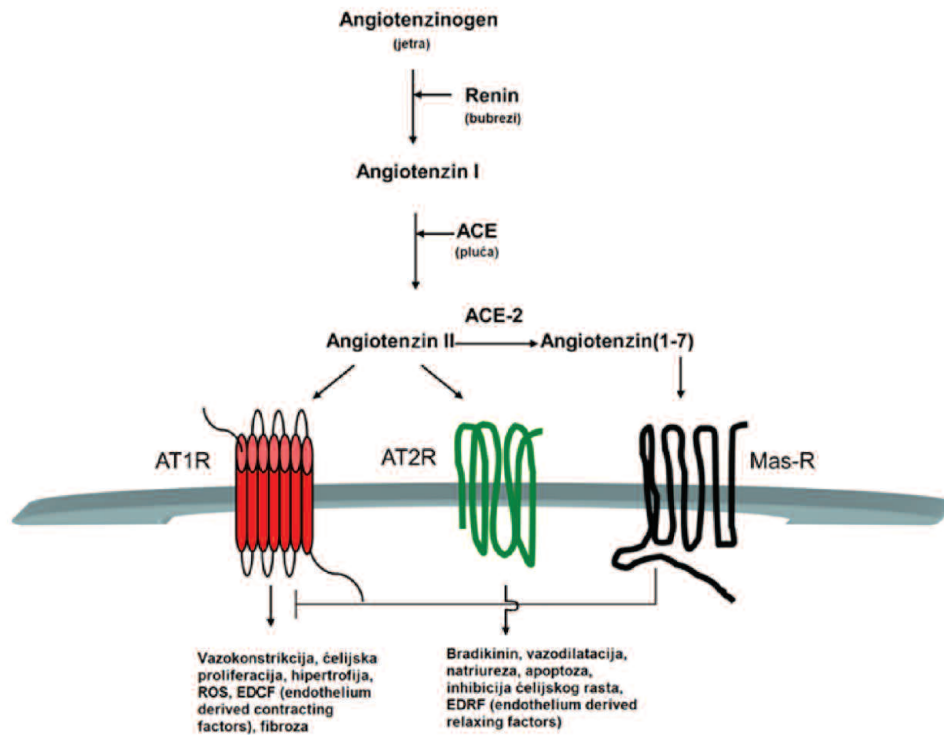
85. Schröder K, Zhang M, Benkhoff S, Mieth A, Pliquett R, Kosowski J, et al. Nox4 is a protective reactive oxygen species generating vascular NADPH oxidase. *Circ Res.* 2012; 110(9):1217-25. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.112.267054.
86. Gray SP, Di Marco E, Kennedy K, Chew P, Okabe J, El-Osta A, et al. Reactive Oxygen Species Can Provide Atheroprotection via NOX4-Dependent Inhibition of Inflammation and Vascular Remodeling. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2016; 36(2):295-307. doi: 10.1161/ATVBAHA.115.307012.
87. Nabeebaccus AA, Zoccarato A, Hafstad AD, Santos CX, Aasum E, Brewer AC, et al. Nox4 reprograms cardiac substrate metabolism via protein O-GlcNAcylation to enhance stress adaptation. *JCI Insight.* 2017; 2(24):e96184. doi: 10.1172/jci.insight.96184.
88. Kawaguchi T, Osatomi K, Yamashita H, Kabashima T, Uyeda K. Mechanism for fatty acid "sparing" effect on glucose-induced transcription: regulation of carbohydrate-responsive element-binding protein by AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2002; 277(6):3829-35. doi: 10.1074/jbc.M107895200.
89. Dentin R, Benhamed F, Pégrier JP, Fougère F, Viollet B, Vaulont S, et al. Polyunsaturated fatty acids suppress glycolytic and lipogenic genes through the inhibition of ChREBP nuclear protein translocation. *J Clin Invest.* 2005; 115(10):2843-54. doi: 10.1172/JCI25256.
90. Elin RJ, Hosseini JM. Is the magnesium content of nuts a factor for coronary heart disease? *Arch Intern Med.* 1993; 153(6):779-80. doi:10.1001/archinte.1993.00410060079014
91. Croitoru A, Ficaï D, Craciun L, Ficaï A, Andronescu E. Evaluation and Exploitation of Bioactive Compounds of Walnut, *Juglans regia*. *Curr Pharm Des.* 2019; 25(2):119-131. doi: 10.2174/1381612825666190329150825.
92. Pomposiello SI, Alva M, Wilde DW, Carretero OA. Linoleic acid induces relaxation and hyperpolarization of the pig coronary artery. *Hypertension.* 1998; 31(2):615-20. doi: 10.1161/01.hyp.31.2.615.
93. Gurley SB, Allred A, Le TH, Griffiths R, Mao L, Philip N, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *J Clin Invest.* 2006; 116(8):2218-25. doi: 10.1172/JCI16980.
94. Hernández Prada JA, Ferreira AJ, Katovich MJ, Shenoy V, Qi Y, Santos RA, et al. Structure-based identification of small-molecule angiotensin-converting enzyme 2 activators as novel antihypertensive agents. *Hypertension.* 2008; 51(5):1312-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.108944.
95. Murça TM, Moraes PL, Capuruço CA, Santos SH, Melo MB, Santos RA, et al. Oral administration of an angiotensin-converting enzyme 2 activator ameliorates diabetes-induced cardiac dysfunction. *Regul Pept.* 2012; 177(1-3):107-15. doi: 10.1016/j.reg-pep.2012.05.093.
96. Ulu A, Harris TR, Morisseau C, Miyabe C, Inoue H, Schuster G, et al. Anti-inflammatory effects of ω -3 polyunsaturated fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors in angiotensin-II-dependent hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013; 62(3):285-97. doi: 10.1097/FJC.0b013e318298e460.
97. Clarke NE, Belyaev ND, Lambert DW, Turner AJ. Epigenetic regulation of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) by SIRT1 under conditions of cell energy stress. *Clin Sci (Lond).* 2014; 126(7):507-16. doi: 10.1042/CS20130291.
98. Bundalo M, Zivkovic M, Culafic T, Stojiljkovic M, Koricanac G, Stankovic A. Oestradiol Treatment Counteracts the Effect of Fructose-Rich Diet on Matrix Metalloproteinase 9 Expression and NF κ B Activation. *Folia Biol (Praha).* 2015; 61(6):233-40.
99. Zhang T, Dai Y, Zhang L, Tian Y, Li Z, Wang J. Effects of Edible Oils with Different n-6/n-3 PUFA Ratios on Articular Cartilage Degeneration via Regulating the NF- κ B Signaling Pathway. *J Agric Food Chem.* 2020; 68(45):12641-12650. doi: 10.1021/acs.jafc.0c05240.
100. Weldon SM, Mullen AC, Loscher CE, Hurley LA, Roche HM. Docosahexaenoic acid induces an anti-inflammatory profile in lipopolysaccharide-stimulated human THP-1 macrophages more effectively than eicosapentaenoic acid. *J Nutr Biochem.* 2007; 18(4):250-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.04.003.
101. Gencoglu H, Orhan C, Tuzcu M, Sahin N, Juturu V, Sahin K. Effects of walnut oil on metabolic profile and transcription factors in rats fed high-carbohydrate-/fat diets. *J Food Biochem.* 2020; 44(7):e13235. doi: 10.1111/jfbc.13235.



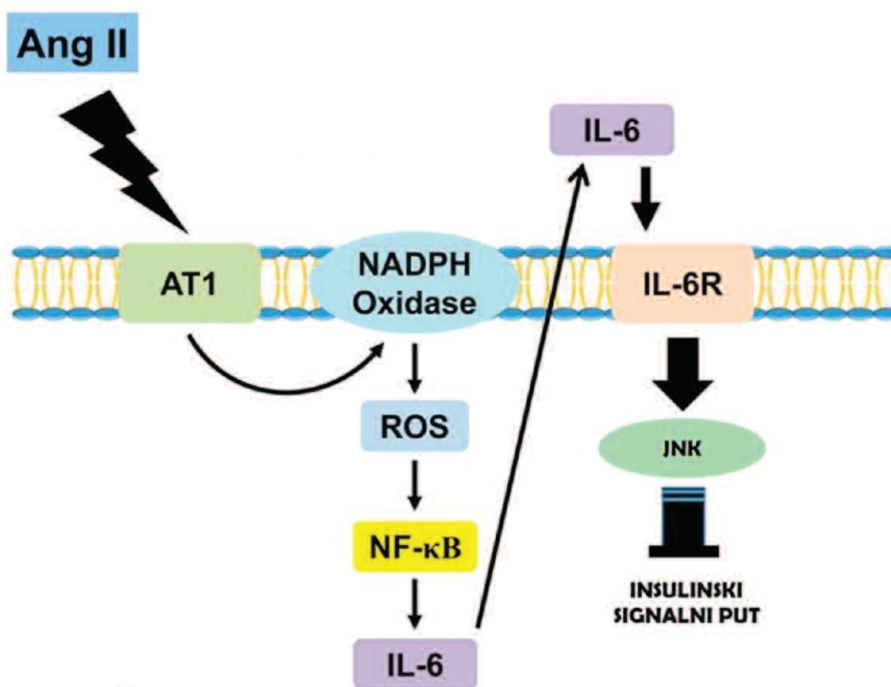
Slika 1. Metabolizam fruktoze i glukoze (preuzeto i modifikovano sa https://www.researchgate.net/figure/Hepatic-fructose-metabolism-provides-substrate-for-multiple-metabolic-pathways-Ingsted_fig1_319507329)



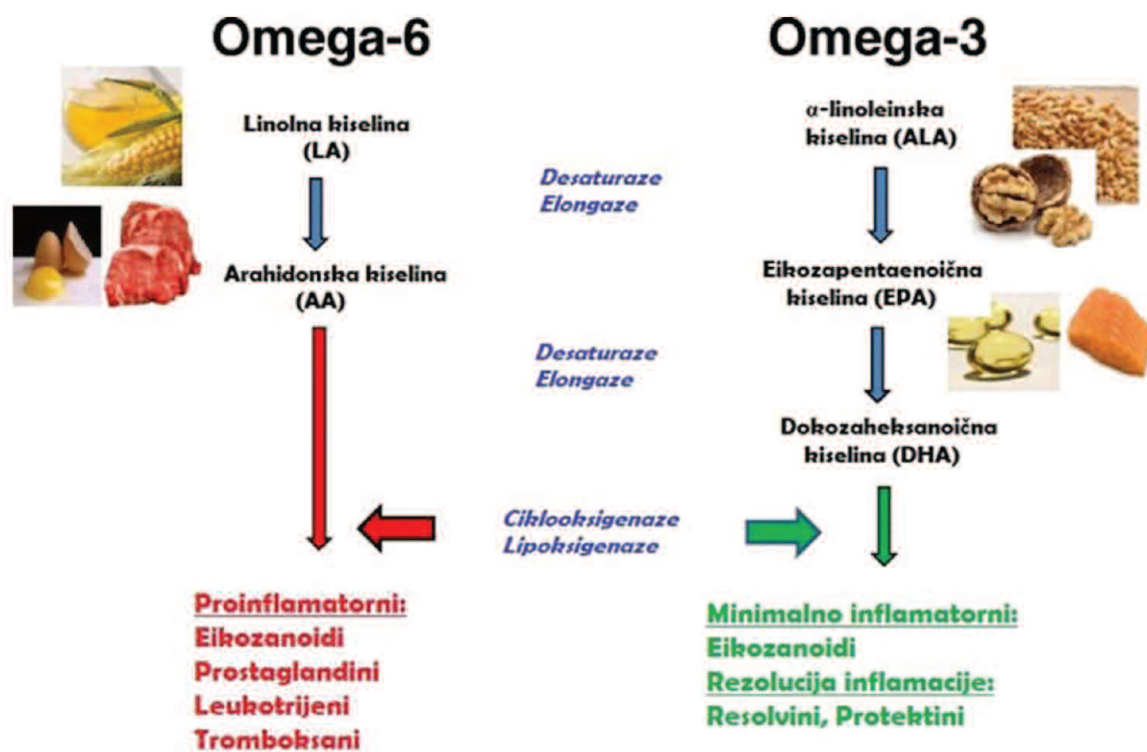
Slika 2. AMPK-SIRT1-FoxO3a-MnSOD/katalaza antioksidativna osa i njeni regulatori



Slika 3. Renin-angiotenzin sistem (RAS) (preuzeto i modificirano sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022115/figure/F1/?report=objectonly>)



Slika 4. Veza između RAS-a, oksidativnog stresa i inflamacije u metaboličkom sindromu (preuzeto i modificirano sa <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213231717300666>)



Slika 5. Nutritivni izvori i metabolički putevi omega-6 i omega-3 PUFA, i njihovi proinflamatorni i antiinflamatorni produkti (preuzeto i modificirano sa <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418048/figure/Fig1/>)



“Trendovi u molekularnoj biologiji 3”
su podržani od
**Ministarstva nauke, tehnološkog
razvoja i inovacija Republike Srbije**

IMPRESUM

Trendovi u molekularnoj biologiji, 2023.

Izdavač

**Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
Univerzitet u Beogradu**

Urednik

Dr **Sonja Pavlović**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Uređivački odbor

Dr **Ivana Strahinić**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Prof. dr **Ivana Novaković**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr **Duška Savić Pavićević**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Ana Đorđević**, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu Institut za biološka istraživanja
„Siniša Stanković“

Recenzenti

Dr **Svetlana Radović**, redovni profesor,
Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Vesna Škodrić Trifunović**, redovni profesor,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Dr **Gordana Nikčević**, naučni savetnik,
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo
Univerzitet u Beogradu

Štampa

Curent Print, Beograd

Periodičnost izlaženja publikacije

Godišnje

Tiraž

100 primeraka

t tmb

Trendovi u molekularnoj biologiji
Trends in Molecular Biology

Autori

Aleksandra Uskoković.....	138
Ana Djordjevic	151
Anastasija Ninković	38
Biljana Božić Nedeljković	245
Bojan Božić.....	245
Bojana Stevanović	90
Danijela Paunović.....	269
Dunja Drakulić	184
Dušanka Savić-Pavičević.....	38
Goran Brajušković.....	8
Ivana Kolić	168
Jadranka Miletić Vukajlović.....	184
Jelena Arambašić Jovanović	138
Jelena M. Aleksić.....	18
Jovan Pešović	38
Jovana Komazec.....	78
Jovana Kuveljić	122
Lana Radenković	38
Ljiljana Stojković	168
Ljupka Gligorovska	151
Luka Velimirov	38
Maja Bubić.....	106
Maja Stojiljković.....	78
Maja Živković	106
Marija Đorđević	138
Marija Đurić	256
Marija Dušanović Pjević	205
Marija Kosić.....	218
Marko Panić.....	38
Melita Vidaković.....	138
Milena Stevanović.....	18
Milka Grk.....	232
Miloš Brkušanin.....	38
Mirjana Mihailović	138
Nataša Kovačević Grujičić	18
Nemanja Garai.....	38
Nemanja Radovanović	38
Nevena Grdović.....	138
Nina Japundžić-Žigon	90
Nina Žigon.....	218
Slobodan Davidović.....	18
Svetlana Dinić	138
Tamara Djurić	122
Tanja Lunić	245
Teodora Karan-Đurašević	58
Zorica Nešić	218

CIP - Каталогизacija y publikaciji
Народна библиотека Србије, Београд

577.2

TRENDVI u molekularnoj biologiji = Trends in
Molecular Biology. - 2021, br. 1 (sep.)- . - Beograd :
Institut za molekularnu genetiku i genetičko inženjerstvo,
2021- (Beograd : Curent Print). - 28 cm

Godišnje. - Tekst na srp. i engl. jeziku.
ISSN 2787-2947 = Trendovi u molekularnoj biologiji
COBISS.SR-ID 45105929